

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

39

Année 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

SMAGGHE Alain

Né le 24 Mai 1946, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE WILSON.

Président : Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

SMAGGHE Alain

Né le 24 Mai 1946, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE WILSON.

Président : Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

N°

Année 1971

THÈSE

pour la

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

SNAGGHE Alain

né le 24/07/1947 à Paris

Présentée et soutenue le

10/07/1971



INTRODUCTION A L'ETUDE

DE LA MALADIE DE WILSON

Président : Mr. G. LAROCHE, Professeur

DOCTEUR EN MÉDECINE

à la Faculté de Médecine

Paris-Sud

1971

Au Professeur C. LAROCHE

qui a bien voulu accepter
de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de mes remerciements
et de mon respect.

Au Docteur RAWERDY

qui m'a confié les deux
observations cliniques de
cette thèse.

En témoignage de ma sincère
amitié.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Docteur AUROUSSEAU

Professeur KOURILSKY

Professeur CONTE

Docteur BOUTTIER

Professeur LAROCHE

Professeur MAURICE

Docteur GALMICHE

Docteur AUBERT

Professeur CHOUBRAC

Docteur RAVERDY

Docteur BRETON

MALADIE DE WILSON



INTRODUCTION

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

La maladie de WILSON-STRUMPEL, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, est une affection :

- rare : environ 1 cas sur 200.000 sujets ;
- héréditaire, transmise sur le mode autosomique récessif ;
- métabolique, due à une accumulation anormale de cuivre dans l'organisme ;
- se révélant essentiellement chez l'enfant ou l'adulte jeune ;
- dont l'expression clinique est polymorphe, du fait de la multiplicité des organes atteints par les dépôts de cuivre ;
- dont le diagnostic repose sur la découverte d'anomalies biochimiques caractéristiques.

Le travail qui va suivre est basé sur une observation de maladie de Wilson, comprenant :

- une forme avec manifestation clinique ;
- une forme à expression purement biochimique, dite forme préclinique.

La description de cette observation sera précédée :

- d'un rappel du métabolisme du cuivre et de la physiopathologie de la maladie de Wilson ;
- d'une description des manifestations cliniques et biologiques de la maladie ;
- d'une étude des problèmes posés par les for-

mes dites précliniques ;

- enfin, d'un rappel thérapeutique.

Ce travail ne constitue pas une étude scientifique d'un sujet original. Il a simplement pour but de décrire l'ensemble des problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques de la maladie de Wilson ; la connaissance de ces problèmes permet en effet d'éviter la mort certaine de sujets jeunes ou d'enfants.

R A P P E L P H Y S I O L O G I Q U E .



Le cuivre constitue le deuxième oligo-élément de l'organisme après le fer, et joue un rôle métabolique important en tant que coenzyme de plusieurs systèmes enzymatiques, notamment de la cytochrome oxydase, présente dans toutes les cellules de l'organisme et constituant un élément essentiel de la chaîne respiratoire cellulaire.

LE CUIVRE PLASMATIQUE

Le cuivre plasmatique se présente sous deux formes :

- le cuivre libre ou diffusible ;
- le cuivre lié à la caeruloplasmine.

Le cuivre libre ou diffusible est en fait faiblement lié à l'albumine. Il ne constitue que 2 à 5 % du cuivre plasmatique, mais joue un rôle métabolique essentiel, car il est le seul diffusible dans les tissus.

Le cuivre lié à la caeruloplasmine α_2 globuline synthétisée dans le foie constitue 95 à 98 % du cuivre plasmatique, mais n'est pas diffusible dans les tissus, du fait de ses fortes liaisons à la caeruloplasmine.

LE METABOLISME DU CUIVRE

L'apport quotidien avec un régime normal est de 2 à 5 g par jour.

L'absorption est duodénale, mais ne concerne pas tout le cuivre ingéré ; une partie de celui-ci se retrouve donc directement dans les selles.

Le cuivre absorbé est transporté au foie par le système porte, sous forme de cuivre libre, faiblement lié à l'albumine.

Au niveau du foie, la majeure partie du cuivre amené par le système porte est incorporée à la coeruleoplasmine et passe dans la circulation générale sous forme lié.

Seule une petite partie passe dans le sang, puis de façon normale dans les tissus sous forme diffusible.

L'excrétion est accessoirement urinaire pour le seul cuivre libre, et essentiellement fécale avec surtout un catabolisme hépatique et une excrétion biliaire du cuivre lié à la coeruleoplasmine.

Le bilan quotidien des entrées et des sorties, enfin, est normalement équilibré.

En conclusion, le métabolisme normal du cuivre comporte deux grands cycles :

- le cycle du cuivre libre, qui seul joue un rôle métabolique avec absorption intestinale, passages successifs dans la circulation porte, la circulation générale et les tissus, élimination urinaire.

- le cycle du cuivre lié, qui semble avoir pour but d'éviter l'accumulation tissulaire du cuivre avec la synthèse de la coeruleoplasmine dans le foie, puis son passage dans la circulation générale sans diffusion dans les tissus et son catabolisme hépatique avec élimination biliaire du cuivre lié.

R A P P E L P H Y S I O P A T H O L O G I Q U E



La physiopathologie de la maladie de Wilson n'est pas totalement éclaircie, et seuls deux faits peuvent être considérés comme acquis :

1°- Les manifestations cliniques de la maladie de Wilson sont la conséquence d'un dépôt excessif de cuivre dans les tissus.

2°- La maladie de Wilson est une affection génétique transmise héréditairement sur le mode autosomique récessif. Les parents sont hétérozygotes pour la tare, et dans la fratrie il y a statistiquement 25 % de sujets sains, 50 % de sujets hétérozygotes et 25 % de sujets malades homozygotes.

Le mécanisme physiopathologique actuellement le plus admis est le suivant :

Le trouble primaire, génétiquement déterminé, serait l'absence ou la diminution de la synthèse hépatique de la caeruloplasmine : le foie ne peut donc plus excréter, dans la circulation générale, le cuivre libre arrivant par le système porte.

Le cuivre libre portal va donc :

- dans un premier temps, s'accumuler dans les hépatocytes, déterminant les manifestations hépatiques de la maladie ;

- puis, dans un deuxième temps, lorsque le foie est saturé, le cuivre diffusible portal passe dans la circulation générale et s'accumule dans les tissus extra-hépatiques.

Cette explication pathogénique ne rend toutefois pas compte de la totalité des anomalies observées au cours de la maladie de Wilson, et notam-

ment de :

- l'augmentation de l'absorption intestinale
du cuivre,

- l'existence de rares formes de la maladie de
Wilson avec un taux sanguin normal de caeruloplasmine.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

~~LES MANIFESTATIONS CLINIQUES~~

Les manifestations cliniques de la maladie de Wilson associent de façon variable :

- une atteinte du système nerveux,
- une atteinte hépatique,
- une atteinte oculaire,
- et, plus rarement, d'autres manifestations viscérales.

Ces différentes manifestations seront décrites de façon analytique, puis regroupées de façon synthétique.

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Les manifestations neurologiques débutent habituellement entre 15 et 30 ans, et associent de façon variable une atteinte prédominante du système extrapyramidal et d'autres signes neuro-psychiques.

Cette prédominance de la symptomatologie extrapyramidale est la traduction clinique de la prédominance, au niveau des noyaux gris centraux, des lésions anatomiques que nous ne détaillerons pas ici.

LA SYMPTOMATOLOGIE EXTRAPYRAMIDALE

Elle peut schématiquement comprendre :

- une akinésie,
- un syndrome dystonique,
- et des mouvements involontaires,

tous signes diversement associés et constamment majorés par l'effort et l'activité volontaire.

= L'AKINESIE n'est pas habituellement au premier plan du tableau clinique ; elle peut cependant se traduire par :

- le retard et la gêne à l'exécution des mouvements volontaires ;
- la disparition des réactions automatiques d'équilibration ;
- la disparition des mouvements automatiques associés à certains mouvements volontaires.

• Le retard et la gêne à l'exécution des mouvements volontaires seront notamment étudiés par :

- l'exécution des mouvements alternatifs rapides ;
- la marche avec lenteur à la mise en route et bradycinésie.

• la disparition des réactions automatiques d'équilibration peut notamment se traduire par :

- l'absence de projection compensatoire du tronc et des membres inférieurs, lors du renversement de la chaise ;
- le déclenchement de la marche par la poussée ;
- les pertes d'équilibre lors du demi-tour, du début ou de l'arrêt de la marche.

• La disparition des mouvements automatiques associés à certains mouvements volontaires peut notamment se traduire par :

- la perte de la mimique faciale et gestuelle au cours du langage ;
- la perte de l'élévation des sourcils lors du regard en haut et de la rotation de la tête lors du regard latéral ;
- la perte du balancement des membres supérieurs au cours de la marche.

= LE SYNDROME DYSTONIQUE prédomine habituellement :

- aux muscles de la face et de la phonation,
- aux racines des membres,
- et aux muscles du tronc.

Il peut se traduire selon les cas par :

- une résistance aux mouvements passifs,

- des attitudes dystoniques,
- des crises dystoniques.

• La résistance aux mouvements passifs, lorsque ceux-ci sont encore possibles, permet d'apprécier le caractère extrapyramidal de l'hypertonie, avec :

- son caractère plastique : un segment de membre placé dans une nouvelle position s'y maintient ;

- l'exagération des réflexes de posture au niveau des muscles passivement raccourcis ;

- la résistance particulière à la mobilisation, constante quels que soient le sens et la vitesse du déplacement, avec un fond homogène "cireux" et souvent, en surimpression, une alternance de renforcement et de relâchement "en roue dentée".

• Les attitudes dystoniques, deuxième élément du syndrome dystonique, sont d'intensité variable, de la simple bizarrerie d'attitude à l'état grabataire, membres fixés. On peut ainsi voir :

- une fixité du visage, figé dans une expression de tristesse ou un sourire immuable ;

- une attitude guindée ou déviée de la tête et du tronc ;

- une position antinaturelle des bras, avec notamment au niveau de la main une flexion-pronation du poignet, une flexion des derniers doigts dans la paume, une extension des premiers doigts ;

- une raideur des membres inférieurs, désaxés par rapport au bassin.

• Les crises dystoniques, troisième élément du syndrome dystonique, surviennent essentiellement à l'effort et lors de l'activité intentionnelle, et se

traduisent par des spasmes oppositionnistes, sources de mouvements en règle lents, soutenus et volontiers bizarres. Elles peuvent atteindre des groupes musculaires variés :

- les muscles de la statique du tronc, avec des mouvements en hyperlordose, en inflexion latérale ou en rotation ;

- les muscles des membres avec en général une tendance à l'enroulement et au retournement ;

- les muscles du cou, avec avant tout des mouvements de rotation latérale ;

- les muscles faciaux, avec des mouvements grimaçants.

= LES MOUVEMENTS INVOLONTAIRES sont essentiellement représentés, dans la maladie de Wilson, par le tremblement et les dyskinésies.

- Le tremblement est un mouvement involontaire, déterminé par la contraction successive et répétée de groupes musculaires agonistes et antagonistes, entraînant des oscillations régulières ou relativement régulières de tout ou d'une partie du corps vis-à-vis de la position intermédiaire.

Les caractères du tremblement de la maladie de Wilson ne sont pas univoques.

- L'amplitude est variable, inversement proportionnelle au degré de l'hypertonie.

- La topographie montre une prédominance aux membres supérieurs et aux extrémités.

- La fréquence est habituellement modérée (3 à 6 / seconde).

- Les circonstances de survenue sont varia-

bles ; le tremblement :

- . peut exister au repos, d'allure parkinsonienne ;

- . peut exister lors des mouvements finalisés, évoquant une composante intentionnelle de type cérébelleux ;

- . Mais existe surtout ou prédomine nettement lors du maintien d'une attitude ou lors de l'exécution lente de mouvements finalisés qui réalisent en fait une succession d'attitudes.

- Les dyskinésies réalisent des mouvements involontaires à type de secousses, en règle brèves, brutales, irrégulières et anarchiques.

Elles sont habituellement classées d'après leur condition de survenue, et l'on peut distinguer :

- les dyskinésies d'attitude, qui apparaissent lors du maintien volontaire d'une attitude, notamment dans le maintien volontaire des deux index l'un en face de l'autre, coudes écartés ;

- les dyskinésies volitionnelles, apparaissant lors de l'exécution volontaire de gestes déterminés, provoquant de brusques embardées en dehors du chemin choisi.

Des formes mixtes existent : dyskinésies volitionnelles d'attitude.

- Les autres mouvements involontaires sont plus rares, mais l'on a décrit, au cours de la maladie de Wilson :

- des mouvements d'allure choréo-athétosique ;

- et, surtout, des gestes stéréotypés ; ce sont des mouvements à type de geste parasite, se déroulant de façon intangible et itérative, caricaturant un geste normal, toujours le même, tel que porter l'index au visage.

AU TOTAL :

La symptomatologie extrapyramidale de la maladie de Wilson comporte schématiquement trois composantes : l'akinésie, et surtout le syndrome dystonique et les mouvements involontaires.

Ces trois composantes, constamment exagérées par l'effort et l'activité intentionnelle, s'associent de façon très variable pour réaliser une désintégration de la motricité.

L'importance de cette désintégration sera méthodiquement appréciée, notamment au niveau de quatre éléments :

- les gestes usuels de la vie courante, dont la perturbation conditionnera le mode de vie du malade ;

- la marche, dont nous avons vu les différents troubles lors de la mise en route, l'exécution du demi-tour et l'arrêt ;

- la parole, avec la possibilité d'une dysarthrie de type variable :

- . tachyphémie monotone ;

- . parole tremblée avec plus ou moins d'insuffisance articulatoire ;

- . parole irrégulière, hachée, voire impossible ;

- l'écriture enfin, qui est typiquement tremblée, irrégulière, désaxée par des embardées, voire impossible.

LES AUTRES MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES

En dehors de la symptomatologie extrapyramidale, d'autres manifestations psychiques peuvent s'observer au cours de la maladie de Wilson, mais sont beaucoup plus rares.

= L'examen neurologique complet peut retrouver, en dehors des signes extrapyramidaux :

- souvent, des signes végétatifs ;
- parfois, des signes pyramidaux discrets, exagération des réflexes ostéo-tendineux surtout ;
- rarement, des troubles oculo-moteurs et des troubles de la déglutition.

L'absence de paralysie et de troubles sensitifs objectifs est remarquable.

= Les manifestations neurologiques paroxystiques sont de trois types :

- . les crises comitiales,
- . les attaques apoplectiformes,
- . les crises toniques.

- Les crises comitiales sont de type variable, généralisées, focalisées, voire petit mal. Elles peuvent se grouper et parfois réaliser un état de mal de pronostic souvent redoutable.

- Les attaques apoplectiformes réalisent des hémipariésies ou des hémipariésies à début brusque, habituellement régressives, mais parfois récidivantes.

- Les crises toniques consistent en un renforcement paroxystique de l'hypertonie, atrocement douloureux et accompagné de manifestations neuro-végétatives inquiétantes.

= Les troubles mentaux sont de deux types :
détérioration intellectuelle et troubles psychiques.

- La détérioration intellectuelle est tardive, mais habituelle à un stade avancé de la maladie.

- Les troubles psychiques peuvent survenir à n'importe quel stade de l'évolution, précédant parfois l'apparition des troubles neurologiques. Ils sont de type variable :

- . accès d'excitation ou de dépression,
- . épisodes confusionnels,
- . bouffées délirantes,
- . quelquefois troubles psychotiques durables.

= Les examens complémentaires enfin apportent peu de renseignements :

- Le liquide céphalo-rachidien est toujours normal.

- L'électro-encéphalogramme peut montrer une dysrythmie généralisée en dehors des manifestations paroxystiques.

- L'encéphalographie gazeuse a pu montrer, à un stade tardif, une atrophie cérébrale frontale.

Telles sont les manifestations neuro-psychiques de la maladie de Wilson, largement dominées par la symptomatologie extrapyramidale et réalisant des tableaux cliniques variables.

On peut ainsi distinguer deux grandes variétés de formes neurologiques :

- Les formes aiguës et subaiguës, qui correspondent aux premières descriptions de la maladie de Wilson et surviennent essentiellement chez l'enfant et l'adolescent.

- Les formes lentes et chroniques, qui correspondent aux anciennes descriptions de la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpel et surviennent essentiellement chez l'adulte.

- Les formes aiguës, dont l'évolution peut ne s'étaler que sur quelques mois, ont une symptomatologie grave, associant :

- une altération de l'état général, avec fièvre et amaigrissement rapide ;

- une hypertonie sévère se renforçant d'accès dystoniques dramatiques.

- Les formes subaiguës, dont l'évolution s'étale sur quelques années, ont un tableau neurologique important associant hypertonie et mouvements involontaires.

- Les formes lentes, dont l'évolution s'étale sur des années, ont un tableau neurologique dominé par les mouvements involontaires, avec peu ou pas d'hypertonie.

- Les formes chroniques enfin, peu ou pas évolutives, ont une symptomatologie neurologique réduite à un tremblement plus ou moins discret.

Ces différentes formes évolutives ont, en fait, été transformées, nous le reverrons, par l'action de la thérapeutique.

LES MANIFESTATIONS HEPATIQUES

Les manifestations hépatiques de la maladie de Wilson réalisent un tableau clinique, biologique et histologique de cirrhose dont la spécificité symptomatique et anatomique ne paraît pas évidente.

La cirrhose wilsonienne posera donc, comme toute cirrhose, deux problèmes :

- un problème diagnostique : affirmer l'existence d'un processus cirrhotique ;

- un problème pronostique : rechercher les complications de ce processus.

LE PROBLEME DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de cirrhose repose sur l'exploration clinique, biologique, isotopique et anatomique du foie.

= L'examen clinique :

Bien que la cirrhose wilsonienne soit le plus souvent atrophique, il est possible, à un stade précoce, de retrouver une hépatomégalie avec ses caractères de foie cirrhotique : fermeté, indolence et bord inférieur tranchant.

= Les examens biologiques :

Deux notions doivent être soulignées :

1^o- La plupart des explorations hépatiques

peuvent être normales, avec une fréquence de normalité variant de 5 à 65 % des cas, selon les explorations.

Seules les épreuves d'épuration de la B.S.P. sont pratiquement toujours perturbées, encore qu'environ 5 % des cirrhoses puissent s'accompagner d'une élimination normale de la B.S.P..

2°- Toutes les anomalies du bilan hépatique peuvent se voir, mais aucune n'est pathognomonique, et l'on peut seulement admettre que certains regroupements sont évocateurs, mais tardifs. Ainsi, pour CAROLI, le diagnostic de cirrhose est hautement probable lorsque s'associent les signes biologiques suivants :

- une rétention de la B.S.P. supérieure à 10 % à 45 mn ;
- un syndrome inflammatoire, avec une anémie inférieure à 3.500.000 globules rouges et un bloc $\beta\gamma$ à l'électrophorèse des protéides ;
- un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire, avec un taux de prothrombine inférieur à 70 %, une hypoazotémie, une hypoalbuminémie, une diminution du cholestérol total et surtout estérifié ;
- une augmentation modérée des transaminases.

= L'exploration isotopique :

La scintigraphie hépatique à l'or colloïdal apporte des éléments fondamentaux pour le diagnostic de cirrhose, en montrant :

- une hypofixation hépatique dont l'importance a surtout une valeur pronostique ;
- surtout, une fixation extra-hépatique splénique et parfois rachidienne, pratiquement constante et spécifique de la cirrhose.

= L'examen anatomique :

Les données anatomiques sont fournies par l'exploration laparoscopique ou chirurgicale, en soulignant d'emblée l'importance fondamentale de l'examen macroscopique, car le prélèvement histologique localisé peut être normal dans environ 20 % des cirrhoses patentes.

L'examen macroscopique montre un foie :

- de volume augmenté, ou plus souvent atrophique ;
- de coloration variable, mais en général plus claire que la normale ;
- de consistance fibreuse, se laissant soulever en masse ;
- et surtout nodulaire, caractère diagnostique essentiel avec des nodules de nombre et de taille variables, séparés par des bandes fibreuses plus ou moins régulières.

L'examen histologique révèle en règle l'aspect pathognomonique : présence de nodules de régénération, avec bouleversement de la structure lobulaire normale et fibrose en principe annulaire.

A ces anomalies fondamentales, s'associent de façon contingente :

- des lésions parenchymateuses,
- des phénomènes inflammatoires,
- des anomalies vasculo-biliaires.

Telles sont les données cliniques, biologiques, isotopiques, anatomiques qui permettent d'affirmer l'existence d'un processus cirrhotique dans le cadre de la maladie de Wilson.

LE PROBLEME PRONOSTIQUE

Le diagnostic de cirrhose affirmé, il est nécessaire d'en rechercher avec soin les complications qui sont celles de toutes les cirrhoses, avec leurs trois mécanismes étiopathogéniques :

- l'insuffisance hépato-cellulaire,
- l'hypertension portale
- et, plus rarement, la cancérisation.

Les complications mineures ont surtout une valeur symptomatique, traduisant avant tout l'insuffisance hépato-cellulaire : altération de l'état général, troubles digestifs, subictère chronique, troubles cutanés, troubles endocriniens.

Les complications majeures engagent le pronostic vital :

- soit parce qu'elles traduisent en règle une poussée évolutive du processus cirrhotique : ictère franc et syndrome oedémato-ascitique ;
- soit par leur gravité propre :
 - . hémorragie digestive,
 - . encéphalopathie porto-cave,
 - . infections sévères, notamment septicémiques,
 - . cancérisation.

Il est donc indispensable, lorsque l'existence d'une cirrhose est certaine, de rechercher de façon soigneuse et répétée :

- les signes de l'insuffisance hépato-cellulaire, avant tout biologiques : hypo-azotémie, hypo-albuminémie, diminution du cholestérol total et estérifié, chute du complexe prothrombinique, en particulier de la pro-accélélerine ;

- les signes de l'hypertension portale : splénomégalie, avec parfois hypersplénisme, circulation veineuse collatérale abdominale, varices oesophago-gastriques, tous signes pouvant conduire à la splénoportographie avec prise de pression ;

- les signes de dégénérescence : augmentation de volume et douleurs hépatiques, qui incitent :

- . à la recherche d' α -foeto-protéine ;

. à la laparoscopie, la scintigraphie avec double marquage à l'or et à la sélénométhionine, voire l'artériographie hépatique.

Tels sont les éléments diagnostiques et pronostiques non spécifiques de la cirrhose wilsonienne.

Il reste à savoir si, dans le cadre général des cirrhoses, il existe des éléments propres à la cirrhose wilsonienne.

= Sur le plan clinique, il ne semble pas exister de spécificité évidente et les différentes formes cliniques décrites de la cirrhose wilsonienne correspondent en fait aux trois stades évolutifs des cirrhoses :

- un premier stade de latence clinique complète ;

- un deuxième stade de décompensation discrète, avec des troubles digestifs banaux : anorexie, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, et souvent des ictères bénins, transitoires, parfois récidivants, de mécanisme discuté ;

- un troisième stade de décompensation franche, avec apparition des complications majeures : hypertension portale et insuffisance hépato-cellulaire surtout, cancérisation beaucoup plus rarement.

La rapidité de succession de ces trois stades est très variable. Mais, comme dans les formes neurologiques, l'évolution est d'autant plus rapide que le sujet est plus jeune.

. Les cirrhoses wilsoniennes infantiles seront donc habituellement graves, car rapidement décompensées.

. Les cirrhoses de l'adulte sont au contraire en règle peu évolutives et tardivement décom-

pensées.

= Sur le plan anatomique, l'aspect macroscopique et en microscopie optique est habituellement l'aspect non spécifique d'une cirrhose dite "post-nécrotique", dont nous rappellerons ici les caractéristiques.

- Aspect macroscopique :

Volume et forme du foie :

- normal ou petit,
- foie déformé,
- atrophie massive possible de larges fragments, voire d'un lobe.

Taille des nodules en surface :

- gros et surtout inégalité de la nodulation,
- formes à petits nodules possibles, voire formes "lisses".

Taille des zones de fibrose :

- inégale avec fibrose large, parfois massive.

- Aspect histologique :

Architecture générale de disposition de la fibrose :

- irrégulière, avec une fibrose sans systématisation en placards ou en bandes.

Aspect des nodules :

- inégalité et irrégularité dans leur taille et leur architecture ;
- nodules multilobulaires.

Signes parenchymateux hépato-cellulaires :

- stéatose rare, mais possible ;
- souffrance cellulaire variable.

Signes inflammatoires :

- assez constants.

Signes vasculaires :

- dilatation vasculaire.

Signes biliaires :

- grande fréquence des "néocanalicules biliaires".

L'aspect en microscopie électronique peut révéler la présence évocatrice de "lysozomes denses" chargés en cuivre.

Mais une telle exploration n'est pas de pratique courante.

= Les études histochimiques apportent finalement le seul élément caractéristique de la cirrhose wilsonienne : l'augmentation du cuivre hépatique, dont nous reverrons plus loin les taux normaux et pathologiques.

EN CONCLUSION :

Les problèmes diagnostiques et pronostiques de la cirrhose wilsonienne sont ceux de toute cirrhose, et seule l'augmentation du cuivre hépatique paraît spécifique de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

L'ANNEAU CORNEEN

L'anneau cornéen de KAYSER-FLEISCHER est une manifestation très fréquente et pathognomonique de la maladie de Wilson.

Parfois visible à l'examen direct, il est surtout dépisté par l'examen à la lampe à fente, sous forme d'un dépôt opaque de coloration brun-roux, passant au vert du côté de sa limite interne, dont l'ombre sur l'iris est révélée par un mince faisceau tangentiel.

Il se présente comme un cercle complet ou interrompu, large de 1 à 2 mm, plus étroit dans ses arcs temporal et nasal.

Il siège sous la cornée, à sa périphérie, à la face profonde de la membrane de Descemet.

LA PSEUDO-CÂTARACTE

Les dépôts cristalliniens sont beaucoup plus rares et ont un aspect évocateur en fleur de tournesol, reproduisant les dépôts cristalliniens observés après inclusion accidentelle de particules de cuivre.

LES AUTRES MANIFESTATIONS VISCERALES

En dehors des manifestations neurologiques, hépatiques et oculaires, les manifestations viscérales de la maladie de Wilson sont rares et cliniquement effacées, nécessitant une recherche systématique.

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES

On peut rarement observer une pigmentation cutanée, partielle ou diffuse, respectant les muqueuses, à type de hale intense ou de pigmentation bleutée.

LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

En dehors de l'hypersplénisme, secondaire à la splénomégalie de l'hypertension portale, on peut observer :

- une anémie hyperchrome de type para-biermérien ;
- une anémie hémolytique inaugurale, observée surtout chez l'enfant et dont la pathogénie demeure incertaine.

LES MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

Les manifestations endocriniennes possibles sont de deux types :

- hypogonadisme
 - et troubles de la glycorégulation.
- = Les troubles de la glyco-régulation, qui résultent d'une surcharge pancréatique en cuivre, sont à type d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique,

beaucoup plus rarement de diabète franc.

- = Les signes d'hypogonadisme semblent d'origine centrale, avec parfois des troubles neuro-végétatifs d'origine diencephalique.

LES MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Les manifestations ostéo-articulaires possibles sont de deux types :

- décalcification diffuse,
 - lésions articulaires.
- = La décalcification diffuse : plutôt de type ostéo-malacique, est parfois douloureuse, voire compliquée de fractures. Elle relèverait de troubles du métabolisme phospho-calcique d'origine rénale.
 - = Les lésions articulaires n'ont, en règle, pas de traduction clinique. Elles se révèlent radiologiquement par des anomalies très stéréotypées de toutes les articulations des membres, avec :
 - une condensation irrégulière et floue des surfaces articulaires ;
 - des encoches et des érosions épiphysaires, pouvant conférer aux interlignes un aspect fragmenté ;
 - des calcifications para-articulaires aux points d'insertion de la capsule, des ligaments, des tendons.

LES MANIFESTATIONS RENALES

Les manifestations rénales, secondaires à des dépôts parenchymateux de cuivre, sont essentiellement biologiques.

L'atteinte glomérulaire est rare, avec protéinurie, hématurie et leucocyturie microscopiques.

L'atteinte tubulaire est prédominante, réalisant une tubulopathie avec troubles variables de la réabsorption, entraînant, selon les cas :

- . une hyperamino-acidurie,
- . une glycosurie,
- . une hyperuraturie avec hypo-uricémie,
- . une hyperphosphaturie,
- . une hypercalciurie.

EN CONCLUSION :

Nous venons de décrire de façon analytique les diverses manifestations cliniques possibles de la maladie de Wilson, dominées par les signes neurologiques, hépatiques et oculaires.

Sur le plan synthétique, trois faits sont à souligner :

1°- Les anomalies oculaires ont une valeur essentiellement diagnostique et sont d'apparition précoce ; mais elles peuvent manquer au début de la maladie.

2°- Les manifestations hépatiques et neurologiques conditionnent le pronostic et sont d'autant plus rapidement évolutives qu'elles débutent chez un sujet plus jeune.

3°- L'atteinte hépatique est finalement la plus grave ; en effet :

- Si l'atteinte hépatique est d'évolution rapide, elle emporte le malade avant même l'apparition des signes neurologiques (formes abdominales pures de l'enfant).

- Si l'atteinte hépatique est d'évolution plus lente, elle permet aux manifestations neurologiques de s'exprimer ; mais, contrairement à celles-ci, elle est inaccessible à la thérapeutique ; elle est donc responsable des morts tardives.

LES ANOMALIES BIOCHIMIQUES
DANS LES FORMES A EXPRESSION CLINIQUE

Quel que soit le tableau clinique réalisé, le diagnostic de certitude de la maladie de Wilson repose sur la constatation d'anomalies plus ou moins caractéristiques du métabolisme du cuivre.

LE CUIVRE PLASMATIQUE

Les anomalies du cuivre plasmatiques sont fréquentes, mais ne sont pas constantes.

Le cuivre plasmatique total est en règle globalement diminué, avec une cuprémie inférieure à 80 microgrammes pour 100 ml (valeur normale : 120 mcg pour 100 ml).

Cette diminution globale du cuivre plasmatique ne se retrouve pas au niveau de ses deux composantes.

Le cuivre labile est en règle augmenté (valeur normale : 15 à 30 microgrammes pour 100 ml).

Le cuivre lié est en règle très abaissé (valeur normale : 100 $\times$ pour 100 ml).

LA COERULOPLASMINE PLASMATIQUE

La coeruloplasmine plasmatique est pratiquement toujours très abaissée, avec un taux plasmatique inférieur à 20 microgrammes pour 100 ml (Valeur normale : 37 ± 7 microgrammes pour 100 ml).

LE CUIVRE URINAIRE

L'élimination urinaire du cuivre est très souvent augmentée, supérieure à 100 $\times$ par 24 heures (valeur normale inférieure à 50 microgrammes par 24 heures).

LE CUIVRE HEPATIQUE

L'élévation de la concentration du cuivre dans le parenchyme hépatique est constante, supérieure à 250 microgrammes par gramme de poids sec de parenchyme, pour une valeur normale moyenne inférieure à 100 microgrammes par gramme de poids sec de parenchyme.

Telles sont les anomalies biochimiques rencontrées au cours de la maladie de Wilson ; les deux anomalies les plus fidèles sont :

1°- L'effondrement du taux plasmatique de la coeruloplasmine, en sachant toutefois :

- que le taux de coeruloplasmine peut exceptionnellement être normal dans d'authentiques maladies de Wilson (2 % des cas), mais essentiellement au stade d'insuffisance hépato-cellulaire sévère ;

- que des taux très bas ont pu être observés au cours d'hépatites graves ou chroniques non wilsoniennes.

2°- L'élévation de la concentration de cuivre dans le tissu hépatique, en sachant toutefois :

- que des élévations importantes ont pu être constatées dans certaines cirrhoses biliaires ;

- mais que ces augmentations du cuivre hépatique s'accompagnaient souvent d'une cuprémie très élevée, contrairement à ce qui est observé habituellement dans la maladie de Wilson.

LES FORMES PRÉCLINIQUES

Le concept de formes précliniques de la maladie de Wilson est né de la rencontre de réflexions cliniques, physiopathologiques et génétiques.

DES REFLEXIONS CLINIQUES

Le traitement par les chélateurs du cuivre n'influencait ni certaines manifestations neurologiques suraiguës, ni surtout les manifestations hépatiques.

Il était donc apparemment nécessaire de mettre en route la thérapeutique avant l'apparition de ces manifestations cliniques, en espérant les prévenir.

DES REFLEXIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'apparition des manifestations cliniques était secondaire à l'accumulation latente du cuivre dans les tissus, avec constitution de lésions tissulaires plus ou moins longtemps muettes.

Il était donc nécessaire de dépister précocement cette accumulation de cuivre, source de lésions tissulaires, puis des manifestations cliniques.

DES REFLEXIONS GÉNÉTIQUES

L'accumulation latente du cuivre était secondaire à une tare génétique transmise sur le mode récessif, c'est-à-dire :

- existant dès la naissance,
- mais n'entraînant la maladie que chez les sujets homozygotes pour la tare.

Il était donc nécessaire de dépister les sujets homozygotes, qui seuls étaient atteints de la maladie

de Wilson.

Autrement dit : le dépistage de la maladie de Wilson, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles malgré le traitement, revient à dépister précocement les sujets homozygotes pour le gène de la maladie, chez lesquels existe dès la naissance une accumulation tissulaire progressive de cuivre.

Le problème théorique ainsi posé, plusieurs problèmes pratiques restaient à résoudre.

= Le premier problème était de savoir où il fallait rechercher les sujets homozygotes.

Cette recherche ne pouvait pas être le fait d'enquête systématique dans l'ensemble de la population, du fait de la très faible fréquence du gène de la maladie de Wilson.

Par contre, la recherche devait être systématique dans la fratrie d'un sujet atteint, où la fréquence des sujets homozygotes était théoriquement de 25 % des membres de la fratrie.

= Le deuxième problème était de préciser les moyens pratiques du dépistage des sujets homozygotes, avant l'apparition des manifestations cliniques.

C'est le mérite de STERNLIEB et SCHEINBERG d'avoir déterminé les caractéristiques biochimiques de l'homozygotie pour le gène de la maladie de Wilson, à savoir l'association de deux anomalies :

- l'abaissement du taux de coéruloplasmine plasmatique au-dessous de 20 mg/100 ml ;
- l'élévation du taux du cuivre hépatique au-dessus de 250 microgrammes par gramme de poids sec.

L'association de ces deux anomalies est carac-

téristique après l'âge de six mois, et doit être exigée pour affirmer l'homozygotie : 20 %, en effet, des hétérozygotes présentent un taux de caeruloplasmine inférieur à 20 mg/100 ml, sans élévation de la concentration tissulaire hépatique en cuivre.

= Le troisième problème était de distinguer, parmi les homozygotes, ceux qui étaient encore au stade de forme préclinique.

La définition de cette forme repose sur :

- l'absence de toute anomalie neurologique ;
- l'absence de toute anomalie ophtalmologique ;
- l'absence de cirrhose, affirmée par l'examen histologique et/ou par la scintigraphie hépatique.

Cette absence de cirrhose n'exclut pas l'existence d'une atteinte hépatique, qui peut se traduire :

- parfois, par des anomalies biologiques (rétention de la B.S.P., surtout) ;
- surtout, par des anomalies histologiques :
 - . lésions parenchymateuses de type variable, stéatose notamment ;
 - . fibrose débutante, mais ne perturbant pas l'architecture lobulaire normale ;
 - . réaction inflammatoire, avec infiltration de cellules mononucléées.

= Le dernier problème était de confirmer l'efficacité préventive du traitement sur ces formes précliniques.

Le recul thérapeutique n'est pas encore suffisant, mais les premières études semblent confirmer l'efficacité.

STERNLIEB et SCHEINBERG ont ainsi traité pen-

dant trois à cinq ans 42 formes précliniques de maladie de Wilson, sans constater l'apparition :

- ni de signes neurologiques,
- ni de signes oculaires,
- ni de cirrhose.

L'étude statistique de ces cas montrait qu'au moins six d'entre eux auraient dû présenter des manifestations cliniques en l'absence de traitement.

R A P P E L T H É R A P E U T I Q U E

Le traitement de la maladie de Wilson, identique dans les formes précliniques et celles avec manifestations cliniques, comporte deux éléments :

- la réduction de l'apport alimentaire en cuivre et
- la mobilisation du cuivre tissulaire.

La réduction de l'apport alimentaire en cuivre est assurée par un régime excluant les aliments riches en cuivre : cacao, champignons, noix, coquillages, foie, cervelle. On peut associer à cette restriction alimentaire l'administration de sulfure de potassium per os, qui précipite le cuivre alimentaire dans l'intestin et empêche son absorption (2 capsules de 20 mg au début des repas).

La mobilisation du cuivre tissulaire est assurée par des agents chélateurs, formant avec le cuivre un complexe métabolique soluble non toxique et éliminé par le rein.

Le plus employé de ces chélateurs est la D-PENICILLAMINE, administrée quotidiennement à la dose de 1 à 3 grammes par jour, de façon à maintenir l'élimination urinaire du cuivre autour de 1 milligramme par 24 heures.

Sous l'effet de ce traitement, on constate :

- pratiquement, toujours une amélioration nette des signes neurologiques ;
- assez souvent, une disparition progressive des signes oculaires ;
- rarement, une amélioration des manifestations hépatiques lorsqu'il existe une cirrhose.

Les complications du traitement au long cours

par la Pénicillamine sont de fréquence et d'importance variables.

Les complications neurologiques sont à type :

- soit d'aggravation initiale et transitoire de la symptomatologie ;
- soit d'encéphalopathie pyridoxinoprive justifiant la prescription systématique de la vitamine B6 (250 à 500 mg par jour).

Les complications dermatologiques se limitent en règle à des éruptions cutanées initiales pouvant nécessiter une brève corticothérapie et une diminution, voire un arrêt transitoire de la Pénicillamine.

Mais on peut aussi voir des accidents plus graves, imposant en règle l'arrêt du traitement : syndrome lupique iatrogène ou dermatose bulleuse extensive.

Les complications rénales sont à type de syndrome néphrotique dont l'éventualité justifie la recherche régulière d'une protéinurie, et dont l'apparition impose l'arrêt de la Pénicillamine, arrêt qui est en règle suivi de la régression des signes rénaux.

Les complications hématologiques se rencontrent essentiellement en début de traitement, à type de leucopénie et surtout de thrombopénie en règle discrète, et réagissant bien à une brève corticothérapie.

On peut toutefois voir des thrombopénies sévères, avec accidents hémorragiques, nécessitant l'arrêt de la Pénicillamine.

En conclusion, les complications sévères sont rares, mais peuvent nécessiter l'arrêt de la Pénicillamine ; on doit, dans ce cas, utiliser un autre chélateur du cuivre tissulaire, le Di-Ethyl-Di-Thio-Carbonate de sodium à la dose de 20 à 30 milligrammes

par kilogramme et par jour.

Tels sont les éléments du traitement spécifique de la maladie de Wilson, qui doivent être complétés par :

- une prudence dans les indications chirurgicales, l'intervention favorisant la décompensation de la maladie ;
 - un traitement symptomatique, notamment de la cirrhose wilsonienne qui, une fois constituée, est peu accessible à la thérapeutique étiologique.
-

OBSERVATIONS CLINIQUES .

L'observation qui va suivre est celle de deux soeurs atteintes de maladie de Wilson.

- La soeur aînée, LAC... Yolande, 32 ans, est atteinte d'une maladie de Wilson cliniquement évidente, avec des manifestations neurologiques et oculaires.

- La soeur cadette, LAC... Corinne, 18 ans, présente une forme préclinique dépistée par l'enquête familiale dans la fratrie de la soeur aînée.

o o

Mademoiselle LAC... Yolande, née en 1939, est hospitalisée le 11 Janvier 1965, dans le service du Docteur SIGWALD (Hôpital Paul-Brousse), pour bilan et mise en route du traitement d'une maladie de Wilson, diagnostiquée en Novembre 1964 par le Docteur RAVERDY, sur l'association :

- d'un anneau cornéen
- et d'une symptomatologie extrapyramidale.

L'interrogatoire retrouve des antécédents évocateurs :

- En 1958, à l'occasion d'une intervention pour un kyste occipital, survenue d'un choc opératoire et d'un ictère transitoire post-opératoire.

- En 1961 et en 1962, des épisodes dépressifs sévères ayant nécessité un traitement par sismothérapie et chimiothérapie.

- En 1963, apparition d'une gêne à l'écriture et d'accès de tremblements "nerveux" des membres supérieurs.

L'examen clinique est caractéristique de la dégénérescence hépato-lenticulaire, avec association :

- d'un anneau vert cornéen de Kayser-Fleischer,
- et d'une symptomatologie extrapyramidale associant notamment :
 - une hypertonie modérée des muscles faciaux et des membres ;
 - un tremblement de type parkinsonien, prédominant au membre supérieur gauche ;
 - des mouvements lents de flexion des doigts et d'hyperextension du métacarpe.

L'exploration biologique du métabolisme du cuivre confirme un diagnostic cliniquement évident :

- Le cuivre plasmatique total est de 80 microgrammes pour 100 ml (normale : 126 ± 46).
- Le cuivre plasmatique diffusible est de 20 microgrammes pour 100 ml (normale : 22 ± 12).
- L'élimination urinaire de 24 heures de cuivre est de 150 microgrammes par 24 heures (normale : 0 à 50).
- Surtout, le taux de coéruloplasmine plasmatique est de 8,58 milligrammes pour 100 ml (normale : 35 ± 6).

La recherche systématique des manifestations de la maladie de Wilson va comporter, outre les examens neurologiques et oculaires :

- un bilan ostéo-articulaire :

Les radiographies du squelette complet sont normales.

- un bilan pancréatique :

La glycémie est normale et la glycosurie de

24 heures est nulle.

- un bilan rénal :

Urée sanguine et H.L.M. sont normaux, et il n'existe ni protéinurie, ni amino-acidurie pathologique.

- un bilan hépatique :

Cliniquement, il n'existe aucun signe d'atteinte hépatique ; les épreuves biologiques courantes ne sont pas perturbées (B.S.P., complexe prothrombinique, bilirubine, électrophorèse des protides, cholestérol total et estérifié).

Il n'a été fait :

- ni laparoscopie,
- ni scintigraphie,
- ni biopsie hépatique.

Au total, Mademoiselle LAC... Yolande présentait, en 1965 , une maladie de Wilson à expression clinique oculaire et neurologique, sans autre manifestation viscérale évidente.

Ce tableau imposait la mise en route d'un traitement par la Pénicillamine, qui a été régulièrement suivi depuis, sans autre incident qu'une intolérance initiale transitoire, avec sensation de brûlures cutanées intenses, qui ont rapidement disparu sous l'effet d'une brève corticothérapie.

L'évolution sous traitement, de 1965 à 1973, a été marquée par :

- la disparition complète de l'anneau de Kayser-Fleischer,
- et la régression importante de la symptomatologie neurologique.

C'est ainsi qu'en Septembre 1973, on notait seulement :

- une hypertonie discrète des masticateurs accentuée par la parole ;
- des accès de tremblements des membres supérieurs, lors des émotions.

L'examen clinique et les explorations biologiques courantes ne révèlent toujours pas d'autre atteinte viscérale, en particulier hépatique.

La confirmation, en 1965, du diagnostic de maladie de Wilson, chez Mademoiselle LAC... Yolande, imposait une enquête génétique, afin de déterminer si sa sœur cadette, LAC... Corinne, était homozygote ou hétérozygote pour le gène de la maladie de Wilson.

L'enfant LAC... Corinne, née le 25-5-1955, est donc hospitalisée le 26 Avril 1965 dans le service du Docteur LANY (Hôpital des Enfants-Malades).

- L'interrogatoire des parents ne retrouve aucun antécédent notable. .

- L'examen clinique complet de l'enfant est normal.

- Le bilan biologique du métabolisme du cuivre confirme l'homozygotie en montrant (Docteur JEROME) :

1°- un effondrement du taux plasmatique de coeruloplasmine à 6,6 mg pour 100 ml de plasma (taux normal de $35 \text{ mg} \pm 6/100 \text{ cc.}$) ;

2°- une augmentation importante de la concentration en cuivre du tissu hépatique, avec une concentration de 1389 γ par gramme de foie sec (valeur normale inférieure à 100 γ par gramme).

En dehors de ces deux anomalies fondamentales, on constate :

- un taux de cuivre plasmatique total à 108 γ pour 100 ml (valeur normale : $126 \pm 36 \gamma$) ;

- un taux de cuivre plasmatique labile à 37 γ pour 100 ml (valeur normale : $22 \pm 12 \gamma$) ;

- une élimination urinaire de cuivre par 24 heures de 764 γ par 24 heures (valeur normale : 0 à 50 γ /24 h.).

La recherche systématique de manifestations de la maladie de Wilson va comporter :

- un bilan oculaire : il n'existe pas d'anneau cornéen ni à l'examen direct, ni à l'examen avec la lampe à fente.

- un bilan neurologique : l'examen clinique est normal ; l'état psychique et le développement intellectuel sont satisfaisants ; l'électro-encéphalogramme montre un tracé un peu instable, mais sans aucune anomalie caractéristique.

- un bilan rénal : le H.L.M., l'urée sanguine, l'examen cyto-bactériologique des urines sont normaux, et il n'existe pas de protéinurie.

- un bilan ostéo-articulaire : les radiographies de tout le squelette ne montrent pas d'anomalies.

- un bilan pancréatique : la glycémie est normale et la glycosurie de 24 heures est nulle.

- enfin et surtout, un bilan hépatique.

Cliniquement, il n'existe pas de signes d'atteinte hépatique.

Les examens complémentaires montrent :

- une crase sanguine normale ;

- un cholestérol total et estérifié normal ;

- une électrophorèse des protides et des tests de floculation normaux.

Par contre, l'épreuve de rétention de la B.S.P. est perturbée, avec :

- à 5', un taux de 72 mg/litre ;
- à 10', un taux sanguin de 45 mg/litre,
- à 15', un taux sanguin de 36 mg/litre.

La pente d'épuration a une valeur $K = 0,096$
(valeur normale : $0,145 \pm 0,035$).

La biopsie hépatique, pratiquée par le Docteur STERNLIEB, a montré les anomalies histologiques suivantes (Docteur BOCQUET) :

"Les fragments ont été fixés dans le formol neutre à 10 % et dans le Bouin alcoolique. Les altérations constatées sont diffuses et se retrouvent sur l'ensemble des préparations examinées.

"La topographie générale du parenchyme hépatique est respectée ; on retrouve la disposition radiée autour de la veine centro-lobulaire. Au niveau des espaces portes, on trouve des canalicules biliaires normaux, sans concrétion biliaire. Il existe une discrète angiomatose sanguine et lymphatique. Sur-tout, on remarque une sclérose débutante qui épaissit l'espace porte et envoie des prolongements qui tendent à réaliser une cirrhose portale lobulaire. Cette sclérose s'accompagne d'une infiltration inflammatoire à cellules mononucléées. Les hépatocytes sont le siège d'altérations importantes. Il existe essentiellement une stéatose. Celle-ci est constituée, soit de microvacuoles, soit de volumineuses enclaves qui occupent la quasi-totalité de la cellule et refoulent le noyau. La technique d'inclusion n'a pas permis de caractériser la nature de cette stéatose. La charge glycogénique apparaît normale sur les préparations colorées par le carmin de Best. On ne voit que de rares noyaux vacuolaires. Les vacuoles intranucléaires, parfois multiples, n'occupent qu'une partie du noyau. Il n'a pas été possible de mettre en évidence du glycogène dans ces vacuoles.

Il faut signaler d'autres signes de souffrance des hépatocytes : dégénérescence granuleuse du cytoplasme, pycnose nucléaire, cellules binucléées. Dans quelques rares cellules, il semble exister une substance jaunâtre près du pôle vasculaire. Les capillules biliaires sont normaux ; il n'y a pas d'hyperplasie kufférienne.

"Conclusion :

"Les lésions constatées n'ont aucun caractère de spécificité ; elles sont de deux types :

"- d'une part, une stéatose importante macro et microvésiculaire ;

"- d'autre part, une cirrhose débutante à point de départ portal. Aucun argument histologique ne permet de conclure que l'une est la conséquence de l'autre." (Dr. BOCQUET - 18-5-1965).

En résumé :

L'enfant LAC... Corinne présentait, en 1965 :

1°- des stigmates biologiques caractéristiques de l'homozygotie pour le gène de la maladie de Wilson :

- taux de caeruloplasmine plasmatique inférieur à 20 γ / 100 ml de plasma ;

- concentration tissulaire hépatique en cuivre supérieure à 250 γ par gramme de foie sec.

2°- une absence de manifestations cliniques caractéristiques de la maladie.

Il existe cependant une atteinte hépatique, mais sans lésion caractéristique de cirrhose à l'examen histologique. Il n'a malheureusement pas été fait, à cette date, de laparoscopie ni de scintigraphie isotopique, qui auraient permis d'éliminer formellement une cirrhose latente, cependant peu probable.

Devant un tel tableau, la mise en route d'un traitement par la Pénicillamine s'imposait ; ce traitement a été régulièrement poursuivi depuis, sans autre incident qu'une intolérance transitoire initiale avec fièvre, éruption cutanée et intumescence parotidienne, ayant rapidement régressé sous l'effet d'une brève corticothérapie.

Depuis 1965, Corinne LAC... est régulièrement suivie par le Docteur LAUSECKER (Hôpital de Colmar) ; les examens cliniques et paracliniques ne révèlent pas l'apparition de manifestations cliniques de la maladie de Wilson.

Le 17 Décembre 1973, elle est de nouveau hospitalisée dans le service du Docteur BETOURNE (Hôpital Ambroise-Paré).

L'interrogatoire, l'examen clinique et les explorations biologiques confirment la parfaite tolérance du traitement par la Pénicillamine.

La recherche systématique des manifestations cliniques de la maladie de Wilson va comporter notamment :

- un bilan oculaire : il n'existe toujours pas d'anneau cornéen de Kayser-Flescher.

- un bilan neurologique : l'examen clinique et l'électro-encéphalogramme sont normaux.

- un bilan hépatique :

- . Cliniquement, il n'existe pas de signe d'atteinte hépatique.

- . Le bilan hépatique biologique complet est normal, y compris la courbe d'épuration de la B.S.P..

- . La biopsie hépatique a montré les anomalies histologiques suivantes :

"Trois fragments séparés ont été soumis à l'examen et inclus en totalité. Chacun d'eux a fait l'objet de 19 préparations colorées selon les techniques habituelles (H.P.S., P.A.S., Perls, Bleu d'aniline).

"Ils intéressent un parenchyme hépatique de structure lobulaire normale. En effet, il n'existe pas de fibrose ; tout au plus, peut-on noter un très discret épaississement de certains espaces portes ; un de ces espaces portes renferme de plus quelques cellules rondes inflammatoires, de type lymphocytaire. Aucun infiltrat inflammatoire intra-parenchymateux n'a été observé.

"Les hépatocytes sont le siège d'une stéatose de type macrovacuolaire essentiellement disséminée, sans topographie précise, et intéressant 30 % du parenchyme.

"La charge glycogénique est normale, régulièrement répartie.

"Aucun stigmate d'imprégnation ferrique ou biliaire n'a été identifié.

"Conclusion :

"Stéatose hépatique intéressant 30 % du parenchyme et ne s'accompagnant d'aucune fibrose notable".

(Dr. Anne BERGUE - Le 28-12-73).

Ainsi, après plus de 8 ans de traitement par la Pénicillamine, Mademoiselle LAC... Corinne, homozygote pour le gène de la maladie de Wilson, ne présente toujours pas de manifestations cliniques de la maladie.

Les explorations hépatiques ont, en particulier, montré la stabilité sinon la régression des lésions initiales.

C O N C L U S I O N S

~~NO RELEASE~~

Les aspects symptomatiques de la maladie de Wilson sont donc très variés, fonction de l'absence ou de l'existence de signes cliniques et de leur variété.

Mais en définitive, la maladie de Wilson posera, dans tous les cas, deux problèmes identiques :

- un problème diagnostique,
- un problème pronostique.

LE PROBLEME DIAGNOSTIQUE

Qu'il existe ou non des signes cliniques, le diagnostic de maladie de Wilson repose finalement sur l'affirmation de l'homozygotie pour le gène wilsonien.

Cette affirmation repose sur deux anomalies biochimiques pratiquement constantes et pathologiques :

- l'abaissement du taux de la coeruleoplasmine plasmatique au-dessous de 20 mg pour 100 ml ;
- l'élévation de la concentration tissulaire hépatique en cuivre au-dessus de 250 microgrammes par gramme de foie sec.

LE PROBLEME PRONOSTIQUE

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend finalement avant tout de l'existence ou non d'une cirrhose. En effet, une fois constituée, celle-ci est peu accessible à la thérapeutique étiologique et semble évoluer pour son propre compte.

Cette notion a deux conséquences majeures :

- Elle impose, d'une part, le dépistage précocé de la maladie au stade préclinique, avant la constitution de la cirrhose.

- Elle impose, d'autre part, même en l'absence de tout signe clinique, un bilan hépatique histologique et/ou isotopique, afin d'affirmer ou d'infirmar l'existence d'une cirrhose.

Tels sont les éléments diagnostiques et pronostiques de la maladie de Wilson.

- Ils concernent, certes, une maladie rare.

- Mais leur parfaite connaissance permettra d'éviter un certain nombre de morts injustifiées de sujets jeunes, sinon d'enfants.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté de Médecine
PARIS-SUD :

Pr. ETIENNE

Le Président de la thèse,

Pr. C. LAROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ASPECTS GÉNÉRAUX

BOUDIN-PEPIN - La dégénérescence hépato-lenticulaire.
(1959 - Masson, éditeur) - Ouvrage de base.

BICKEL H.- Maladie de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire).- Internist, Janvier 1966, 7, n° 1, 27-33 (Bibliogr.).

STERNLIEB I.- Intérêt de la maladie de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire).- Rev. Franç. Et. Clin. Biol., Nov. 1966, 11, n° 9, 871-875. Bibliogr.-

FOVET-POINGT O. (Mme) - La maladie de Wilson.- Actualités métabol., Péd., 1ère partie - Doin, éditeur, Paris, 1967, 207-234, 5 tabl. (Biblio.).

DASTUR D.K., MANGHANI D.K. et WADIA N.H.- Maladie de Wilson aux Indes. Aspects géographiques, génétiques et cliniques dans seize familles.- Neurology, Janv. 1968, 18, n° 1 (1), 21-31, 11 fig. (Bibliogr.).

MANGHANI D.K. et DASTUR D.K.- Maladie de Wilson aux Indes. II- Considérations biochimiques et pathogénétiques chez les malades, leurs parents et leurs collatéraux.- Neurology, Février 1968, 18, n° 2, 117-126, 6 fig. (Bibliogr.).

MODIGLIANI R.- La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire. Revue Générale.- Revue méd.-chir., Mal. Foie, 1969, 44, n° 3, 109-124 (Importante bibliogr.).

VERNANT J.C.- Aspects cliniques de la maladie de Wilson.- Gaz. Méd. France, 15 Avr. 1969, 76, n° 11, 2157-2166 (Bibliogr.).

BUI QUOC HUONG et coll.- Dégénérescence hépato-lenticulaire au Vietnam. Une étude statistique, clinique, évolutive, échelonnée sur dix ans, concernant 8 cas personnels.- Presse Méd., 23 Mai 1970, 78, n° 25, 1147-1150 (Bibliog.).

PFRUNNER G., BOCKEL R., ARNOLD R. et GERHARD J.P.- Maladie de Wilson. Problèmes diagnostiques.- J. Méd. Strasbourg, Déc. 1971, 2, n° 12, 1081-1087 (Bibliogr.).

ALICHERIF A.- Les dégénérescences hépato-lenticulaires.- Méd. interne, Oct. 1972, 7, n° 10, 623-633.

TSCHUMI A., COLOMBO J.P. et MOSER H.- Maladie de Wilson en Suisse.- Schweiz. med. Wschr., 20 Janv. 1973, 103, n° 3, 89-95, et 27 Janv. 1973, 103, n° 4, 140-145.

PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

HAZELRIG J.B., OWEN C.A. Jr. et ACKERMAN E.- Un modèle mathématique pour le métabolisme du cuivre et son rapport avec la maladie de Wilson.- Am. J. Physiol., Nov. 1966, 211, n° 5, 1075-1081 (Bibliogr.).

VALSHE J.M.- Physiologie du cuivre chez l'homme et ses relations avec la maladie de Wilson.- Brain, Mars 1967, 90, n° 1, 149-176, 18 fig. (Bibliogr.).

O'REILLY S., STRICKLAND G.T. Jr., WEBER P.M., BECNER W.M. et SHIPLEY L.- Anomalies de la physiologie du cuivre dans la maladie de Wilson. I- Métabolisme organique total du cuivre.- Arch. Neurol. (Chic.), Mai 1971, 24, n° 5, 385-390 (Bibliogr.).

O'REILLY S., POLLYCOVE M. et HERRADORA L.- Anomalies de la physiologie du cuivre dans la maladie de Wilson. II- Cinétique interne du cuivre.- Arch.

Neurol. (Chic.), Juin 1971, 24, n° 6, 481-488,
9 fig. (Bibliogr.).

O'REILLY S., WEBER P.M., OSWALD N. (Mme) et SHIPLEY
L.- Anomalies de la physiologie du cuivre dans
la maladie de Wilson. III- Excrétion du cuivre.
- Arch. Neurol. (Chic.), Juil. 1971, 25, n° 1,
28-32 (Bibliogr.).

KAMOUN P.- Métabolisme normal et pathologique du cui-
vre (Wilson).- Concours Méd., 30 Oct. 1971, 93,
n° 44, 6992-7000.

STERNLIEB I. et coll.- Déficience lysosomique de
l'excrétion hépatique de cuivre dans la maladie
de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire).-
Gastro-enterology, Janv. 1973, 64, n° 1, 99-105
(Bibliogr.).

MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES

Voir aspects généraux, et :

SMITH C.K. et MATTSON R.H.- Crises dans la maladie de
Wilson.- Neurology, Nov. 1967, 17, n° 11, 1121-
1123 (Bibliogr.).

PASSOUANT P. et coll.- Epilepsie de type psycho-moteur.
Manifestation évolutive d'un cas de maladie de
Wilson.- J. Méd. Montpellier, Avr. 1969, 4, n°4,
147-149 (Bibliogr.).

- Gammagraphie au cuivre radio-
actif dans la maladie de Wilson.- Presse Méd.,
17 Janv. 1970, 78, n° 3, 137.

CAPON A., HUYSMAN E., MOERMAN C. et TOIT L.C.- Mani-
festations convulsives dans la maladie de Wil-
son.- Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1972,
111, n° 1, 65 (Texte français).

MANIFESTATIONS HEPATIQUES

PARAF A., TRAD J. et BORDRY M.- Les cirrhoses révélatrices de la dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson).- Gaz. Méd. France, 15 Juin 1968, 75, n° 17, 3597-3606 (Bibliogr.).

GOLDSTEIN N.P. et coll.- Ce que la maladie de Wilson et son traitement nous ont appris sur le métabolisme du foie. Etudes dans 27 cas.- Méd. Clin. Nort-Amér., Juil. 1968, 52, n° 4, 989-1001 (Bibliogr.).

FELDMANN G., GROUSSARD C. et FAUVERT R.- L'ultrastructure hépatique au cours de la maladie de Wilson.- Biol. et Gastro-entérol. (Suppl. n° 2 Arch. Franç. Mal. App. Dig., Oct.-Nov. 1969, 58, n°10-11, 1969, 2, 137-160, 19 fig. (Bibliogr.).

GUIVARCH H N., GRAVELEAU J., PEROL R. et VOINCHET D. (Mlle) - Hémorragies digestives et incidences chirurgicales de la maladie de Wilson.- Chirurgie, 1970, 96, n° 2, 161-171 (Bibliogr.).

DUBOIS R.S. et coll.- Greffe orthotopique du foie pour maladie de Wilson.- Lancet, 13 Mars 1971, 1, n° 7698, 505-508 (Bibliogr.).

REISS T.- Contribution à l'étude de l'évolution de la cirrhose wilsonienne. Les accidents d'hypertension portale et la dégénérescence cancéreuse (A propos de deux observations).- Lyon Méd., 10 Oct. 1971, 226, n° 15, 346.

STERNLIEB I. et SCHEINBERG I.H.- L'hépatite chronique en tant qu'une première manifestation de la maladie de Wilson.- Ann. Intern. Méd., Janv. 1972, 76, n° 1, 59-64. (Bibliogr.).

STRICKLAND G.T., CHANG N.K. et BECKNER W.M.- Hypersplénisme dans la maladie de Wilson.- Gut., Mars 1972, 13, n° 3, 220-224 (Bibliogr.).

BRANDT G.- Diagnostic de la forme abdominale de la

maladie de Wilson.- Dtsch. Med. Wschr., 29 Déc. 1972, 97, n° 59, 2006-2009 (Bibliogr.).

MANIFESTATIONS OCULAIRES

GOLDBERG M.F. et NOORDEN G.K. (von) - Observations ophtalmologiques dans la dégénérescence hépatolenticulaire de Wilson, en particulier la motilité oculaire.- Arch. of Opht., Fév. 1966, 75, n° 2, 162-170 (Bibliogr.).

GERRHARD J.P.- Etude du cuivre de l'humeur aqueuse chez une famille atteinte de maladie de Wilson. - Ophtalmologica, 1967, 154, n° 4, 405-410 (Texte français).

CAIRNS J.E., WILLIAMS H.P. et WALSHE J.M.- Cataracte en tournesol dans la maladie de Wilson.- Brit. Méd. J., 12 Juil. 1969, 3, n° 5662, 95-96. (Bibliogr.).

GÉRHARD J.P.- Le cuivre de la chambre antérieure dans la maladie de Wilson.- Rev. Oto-neuro-ophtal., Sept.-Oct. 1970, 42, n° 6, 316-319 (Bibliogr.).

HARRY J. et TRIPATHI R.- Anneau de Kayser-Fleischer. Etude pathologique (maladie de Wilson).- Brit. J. Ophtal., Déc. 1970, 54, n° 12, 794-800, 5 fig. (Bibliogr.).

CASANOVAS J. et CASANOVAS R.- Manifestations oculaires atypiques de la maladie de Wilson.- Arch. Soc. Esp. Oftal., Oct. 1971, 31, n° 10, 607-612 (Bibliogr.).

LES AUTRES MANIFESTATIONS VISCERALES

PELLET H. (Mme) et coll.- Maladie de Wilson à début trompeur (hématurie, puis syndrome d'hyperten-

sion portale).- Pédiatrie, Juin 1965; 20, n° 4, 472-473.

RANDALL R.V., GOLDSTEIN N.P., GROSS J.B. et ROSEVEAR J.W.- L'hypercalciurie dans la dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson).- Am. J. Med. Sc., Déc. 1966, 252, n° 6, 715-720 (Bibliogr.).

TABET M.- Syndrome de De Toni, Debré, Fanconi, au cours d'une maladie de Wilson.- J. Méd. Libanaise, 1969, 22, n° 1, 55-65 (Bibliogr.). Texte français.

FULOP M., STERNLIEB I. et SCHEINBERG J.H.- Défaut d'acidification urinaire dans la maladie de Wilson.- Ann. of Int. Med., Avril 1968, 68, n° 4, 770-777 (Bibliogr.).

REYNOLDS E.S., TANNEN R.L. et TYLER H.R.- Lésion rénale dans la maladie de Wilson.- Am. J. Med., Avril 1966, 40, n° 4, 518-527, 15 fig. (Biblio.).

ELSAS L.J., HAYSLETT J.P., SPARGO B.H., DURANT J.L. et ROSENBERG L.E.- Maladie de Wilson avec dysfonctionnement tubulaire rénal réversible. Corrélation avec l'ultrastructure du tube proximal.- Ann. Intern. Med., Sept. 1971, 75, n° 3, 427-433 (Bibliogr.).

CAVALLINO R. et GROSSMAN H.- Maladie de Wilson se manifestant avec du rachitisme.- Radiology, Mars 1968, 90, n° 3, 493-494.

FELLER E.R. et SCHUMACHER R.- Modifications ostéo-articulaires dans la maladie de Wilson.- Arthr. and Rheum., Mai-Juin 1972, 15, n° 3, 259-266, 6 fig. (Bibliogr.).

AKSOY M. et coll.- Modifications osseuses dans la maladie de Wilson. Etude radiologique de neuf malades.- Radiology, Mars 1972, 102, n° 3, 505-509 (Bibliogr.).

LEU M.L., STRICKLAND T., WANG C.C. et CHEN T.S.N.-
Pigmentation de la peau dans la maladie de
Wilson.- J.A.M.A., 2 Mars 1970, 211, n° 9,
1542-1543 (Bibliogr.).

DEBRAY J., KRULIK M., BLANCHON R. et DUPUIS J.- Les
désordres hématologiques au cours de la mala-
die de Wilson (A propos de deux observations
personnelles).- Ann. Méd. Intern., Juin-Juil.
1971, 122, n° 6-7, 737-742 (Bibliogr.).

STAHLER E., STAHLER F. et STURM G.- Grossesse dans
les troubles métaboliques du cuivre dans un
cas de maladie de Wilson.- Geburtsh. u.
Frauenheilk., Juil. 1972, 32, n° 7, 590-593
-(Bibliogr.).

ALBUKERK J.N.- Maladie de Wilson et grossesse. Rap-
port d'un cas.- Fertil. and Steril., Juin
1973, 24, n° 6, 494-497 (Bibliogr.).

LES ANOMALIES BIOCHIMIQUES

LANGE J.- Diagnostic de laboratoire de la maladie de
Wilson.- Deutsche med. Wschr., 6 Août 1965, 90,
n° 32, 1406-1407 (Bibliogr.).

TAUXE W.N. et coll.- Etude de malades atteints de la
maladie de Wilson et de leur famille par le
cuivre radio-actif.- Am. J. Med., Sept. 1966,
41, n° 3, 375-380 (Bibliogr.).

MODIGLIANI R.- Physiopathologie et diagnostic biolo-
gique de la maladie de Wilson.- Gaz. méd. de
France, 5 Oct. 1969, 76, n° 24, 4551-4562
(Bibliogr.).

CZLONKOWSKA A. et coll.- Utilisation du cuivre radio-
actif dans le diagnostic de la maladie de
Wilson.- Pol. Tyg. lek., 1973, 28, n° 17, 597-
599 (Bibliogr.).

LES FORMES PRECLINIQUES

- TU J.B., COOPER W.C., BLACKMELL R.Q. et HOU T.Y.-
Traitement de la dégénérescence hépato-lenticu-
laire (maladie de Wilson) au stade asymptomati-
que.- Neurology, Avril 1965, 15, n° 4, 402-408,
7 fig. (Bibliogr.).
- SIGWALD J. et coll.- A propos d'une observation de
dégénérescence hépato-lenticulaire (D.H.L.).
Intérêt du dépistage systématique des homozy-
gotes cliniquement indemnes.- Rev. Neurol.,
Juil. 1965, 113, n° 1, 33-37 (Bibliogr.).
- GEBERT P. et BIESOLD D.- Diagnostic précoce de la
maladie de Wilson.- Wschr. Kinderh., Oct. 1965,
113, n° 10, 610-612 (Bibliogr.).
- STERNLIEB I.- Dépistage précoce et traitement de la
maladie de Wilson.- B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris,
1965, 116, n° 8, 859-862 (Bibliogr.).
- JEROME H. et STERNLIEB I.- La détection préclinique
de la maladie de Wilson.- Arch. Franç. Péd.,
Juin-Juillet 1966, 23, n° 6, 669-677 (Bibliogr.).
- BOCQUET L., JEROME H. et TURPIN R.- Les lésions hépa-
tiques de la maladie de Wilson préclinique.
Intérêt du dépistage.- Ann. Péd. (Supp. Sem.
Hôp. Paris), 2 Mai 1967, 43, n° 21.5, 1369,
p. 357 - 1374, p. 362 (Bibliogr.).
- LEVI A.J., SHERLOCK S., SCHEUER P.J. et CUMINGS J.N.-
Maladie de Wilson présymptomatique.- Lancet,
16 Sept. 1967, n° 7516, 575-579 (Bibliogr.).
- STERNLIEB I. et SCHEINBERG L.H.- Prévention de la ma-
ladie de Wilson, chez les malades asymptomati-
ques.- New-England J. Med., 15 Fév. 1968, 278,
N° 7, 352-359 (Bibliogr.).
- KITTOE K. et COLOMBO J.P.- Forme hépatique pré-asymp-
tomatique de la maladie de Wilson chez l'enfant.
- Praxis, 10 Déc. 1968, 57, N° 49, 1723-1729
(Bibliogr.).

FLEACA M.E.- Maladie de Wilson. Intérêt du dépistage des formes asymptomatiques.- Thèse Paris, 1969, n° 247, 99 pages.

SCHMID-RUTER E., FEIST D., WESCH H., ROSSNER J.A. et SCHARER K.- Maladie de Wilson pré-symptomatique. - Dtsch. med. Wschr., 14 Sept. 1973, 98, n° 37, 1698-1703 (Bibliogr.).

LE TRAITEMENT

BOUDIN G. et PEPIN B.- Essai de traitement de la maladie de Wilson par le diéthyl-dithio-carbonate de sodium.- B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, n° 8, 843-845.

CHROMY K. et HEYROVSKY A.- Problèmes de l'action de la pénicillamine dans la dégénérescence hépatolenticulaire.- Metabolism, Juin 1966, 15, n°6, 529-536 (Bibliogr.).

SPELLBERG M.A.- Traitement de la dégénérescence hépatolenticulaire (maladie de Wilson). Am. J. Gastro-enterol., Août 1969, 52, n° 2, 121-126 (Bibliogr.).

CHRISTLER A. et DELACRETAZ J.- Lésions cutanées tardives dues à la pénicillamine chez un patient atteint de maladie de Wilson.- Dermatologica, 1969, 139, n° 5, 301-306 (Bibliogr.). (Texte français).

STRICKLAND G.T., BLACKWELL R.Q. et WATTEN R.H.- Etudes métaboliques dans la maladie de Wilson. Evaluation de l'efficacité du traitement par chélateur par rapport à l'équilibre cuprique.- Amer. J. Med., Juil. 1971, 51, n° 1, 31-40 (Bibliogr.).
